Ein Fall von heterotypem Lungenmischkrebs.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Karl Pfister,
approbierter Arzt aus München.

München 1912.
Kgl. Hofbuchdruckerei KASTNER & CALLWEY.

Ein Fall von heterotypem Lungenmischkrebs.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität München

ACAD. LUDD. BAT. BIBL.

vorgelegt von

Karl Pfister,
approbierter Arzt aus München.

München 1912.
Kgl. Hofbuchdruckerei KASTNER & CALLWEY.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. M. Borst.

Seinen teuren Eltern

und

seiner Schwester

in Dankbarkeit und Liebe gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548303_0084

Während über Zylinderepithelzellenkrebse der Lunge bekanntlich mehrere und ältere Publikationen vorliegen, lenkten erst einige wenige neuere Arbeiten die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen von Plattenepithelzellenkrebsen der Lunge. Jene Karzinome kann man, da sie den typischen Bau des Mutterbodengewebes im allgemeinen beibehalten, auch homoiotype nennen, diese, da sie in histologischer Hinsicht vom Mutterboden weitgehend abweichen, heterotype. Der Kürze halber will ich diese von Herxheimer [5] befürworteten Bezeichnungen in meinen folgenden Ausführungen anwenden.

Ebenso wie für den Kliniker alle unter sehr wechselvollen Symptomen erscheinenden und nach wie vor trotz Erfindung der Bronchoskopie, Röntgendurchleuchtung und serologischer Methoden ziemliche diagnostische Schwierigkeiten verursachenden Karzinomarten der Lunge noch hohes Interesse bieten, so ist der Pathologe mit nicht minderem Eifer bestrebt, aus den einzelnen Bildern der homoiotypen und heterotypen Karzinome der Lunge zu einer Erklärung der Histogenese derselben zu gelangen.

Besonders nachdem in letzter Zeit auch an verschiedenen anderen Körperstellen heterotype Karzinome oder Vermischungen derselben mit homoiotypen Bildungen gefunden worden sind, ist die Frage nach der Entwicklung derartiger außergewöhnlicher Blastome brennend geworden, eine Tatsache, die ihren

Ausdruck in einer der letzten Verhandlungen der Pathologischen Gesellschaft gefunden hat.

Daher und wegen der Seltenheit hiehergehöriger Beobachtungen dürfte die Veröffentlichung folgenden Falles von aus Zylinder- und Plattenepithelzellen gemischtem Lungenkrebs bezw. kürzer von heterotypem, gemischtzelligem Lungenkrebs oder heterotypem Lungenmischkrebs ihre Rechtfertigung finden.

Das der Beschreibung zugrunde liegende Blastom stammte von einer 55jährigen, im hiesigen Städtischen Krankenhaus l. d. I. behandelten Patientin, die dortselbst ad exitum kam und deren Obduktion im hiesigen Pathologischen Institut vorgenommen wurde.

Da die vorliegende Arbeit aus wesentlich histopathologischem Interesse erwachsen war und zur Deutung des Falles in diesem Sinne der klinische Verlauf kein die Erklärung unterstützendes Moment brachte, so werde ich aus der vom erwähnten Krankenhaus in gütiger Weise zur Verfügung gestellten Krankengeschichte nur folgende Zusammenfassung bringen:

Am 18. 12. 11 wurde die 55 Jahre alte Tapezierersfrau Th. E. in der I. mediz. Abteilung des hiesigen Städt. Krankenhauses I. d. I. aufgenommen. Die stark abgemagerte und im Allgemeinbefinden schwer gestörte Patientin bot subjektiv und objektiv die von einem in der Brusthöhle, und zwar in Nachbarschaft des Aortenbogens schleichend sich ausbreitenden, raumbeengenden Prozeß hervorgerufenen, bekannten speziellen Symptome; außerdem bestand chronische Bronchitis. Für Lues war kein direktes Merkmal vorhanden. Die Röntgendurchleuchtung brachte auch kein neues, sicheres Kriterium. So schwankte die klinische Diagnose zwischen Tuberkulose, Aortenaneurysma und bösartigem Tumor. Unter zunehmenden Kompressionserscheinungen, rapidem Kräfteverfall und extremer Kachexie trat am 7. 1. 12 der Exitus letalis ein.

Erst auf dem Seziertisch wurde der Fall richtig erkannt, und zwar bildete folgende anatomische Diagnose das Resultat der von Dr. Saenger durchführten Obduktion:

S.-J. Nr. 22. 7. 1. 12. Maligner Tumor der Lunge und des oberen vorderen Mediastinums. Verwachsung des Tumors mit der Rückfläche des Manubrium sterni. Metastasen in den regionären Lymphknoten, auf der Innenseite des Perikards, in den Nieren und der linken Nebenniere. Braune Atrophie der Parenchyme des Herzens und der Leber. Geringe linksseitige Herzhypertrophie. Bronchopneumonische Herde in der linken Lunge. Lungenemphysem und chronische Bronchitis. Obsolete Lungenspitzentuberkulose. Struma colloides. Parenchymatöse Degeneration der Nieren. Kleines Leberadenom. Erbsengroßes Kankroid am linken Nasenflügel.

Außerdem sei noch das auf den Tumorsitz und sein Nachbargebiet Bezügliche hervorgehoben:

Rechte Lunge an der oberen Spitze strangförmig verwachsen; linke in ausgedehntem Maße im Bereich des Oberlappens verwachsen. Beide Pleurahöhlen leer. Oesophagus und Larynx o. B. In der Trachea und den geröteten Bronchien schleimig-eitriges Sekret. Die Aorta im Bogentrakt fleckig, nicht aneurysmatisch ausgebuchtet. Hilusdrüsen anthrakotisch. Lungengefäße o. B. Bifurkationsdrüsen nicht verändert. Paratrachealdrüsen links stark vergrößert durch Einlagerung von derben, reichlichen Tumormassen. Die großen Venen am Hals sind zwar verengt, jedoch nicht völlig zusammengedrückt. Hinter dem Manubrium sterni zum linken Oberlappen hinüberziehend derbes, in infiltrierender Form gewuchertes, nicht erweichtes Tumorgewebe.

Rechte Lunge stark gebläht, klein, bleich. Pleura, abgesehen von einer Spitzenschwiele, glatt und glänzend. Schnittfläche im Oberlappen blutarm, mäßig saftreich, außergewöhnlich gut lufthaltig. Mehrere kleine, graue Knötchen finden sich versprengt im Oberlappen, sie erweisen sich auf dem Schnitte als prominente, tumorartige Gebilde. Mittellappen etwas blut- und saftreicher. Unterlappen auch mäßig blutreich, sehr gut lufthaltig, enthält ähnliche, kleinknotige Einlagerungen.

Die linke Lunge zeigt nur in der Umgebung der verwachsenen Partie bindegewebige Auflagerungen auf der Pleura. Herdweise im Oberlappen Exsudat in den Alveolen mit Hyperämie und Blutungen. Im Oberlappen fühlt man auch sehr viele derbe, knotige, ockergelbe bis graue Partien durch. Unterlappen nicht pathologisch verändert.

Zur Stellung der histo-pathologischen Diagnose wurden nun aus den blastomatösen Stellen der Lunge kleine Stücke herausgeschnitten. Nach Formolfixierung wurden die Geschwulststückchen teils mit dem Gefriermikrotom, teils nach Einbettung in Paraffin zu Serienschnitten verarbeitet. Gefärbt wurden dieselben in der Mehrzahl mit Hämatoxylin-Eosin; außerdem zur Darstellung eventuellen Keratins nach van Gieson; zur Färbung auf vielleicht vorhandene Protoplasmafasern und Horn gelangte die Weigertsche Fibrinfärbung zur Anwendung.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Präparate ergab an verschiedenen Stellen ein verschiedenes und überraschendes Bild.

Ueber größeren Strecken der histologischen Schnittbilder fanden sich drüsige Strukturen in Form verschieden großer und variabel gestalteter Hohlräume, deren Wandung gebildet wurde von einem im allgemeinen rein zylindrischen Epithel. Dieses Epithel saß einem Bindegewebe ohne Membrana propria auf. Das Bindegewebe war locker gebaut, dabei lympho- und leukozytär infiltriert. Die die Wandung der drüsigen Lumina auskleidenden Zylinderepithelien zeigten teilweise Uebereinstimmung der Kern- und Protoplasmagröße, teilweise waren sie von variabler Größe. In einigen ließen sich kugelige, mit Hämatoxylin schwach bläulich tingierte, tropfige Einlagerungen erkennen; fast ballonartig waren dadurch

einzelne Zellen aufgebläht. In den Lumina fielen auf verschieden große, rundlich und polymorph gestaltete Zellgebilde mit verschieden großen Kernen; ebenso fanden sich reichlich mehrkernige Zellexemplare. Hier bestand ebenfalls in vielen Zellen eine Einlagerung kugeliger Schleimtropfen. Vereinzelte Zellexemplare hatten so unter Kernverdrängung ganz eine Siegelringform angenommen. An vielen drüsigen Lumina ließen sich papilläre Einstülpungen des umgebenden Bindegewebes in Form plumper, zapfenförmiger Prominenzen erkennen, welche von demselben Epithel wie das sonstige drüsige Lumen überkleidet waren. An einigen Stellen fanden sich im Bindegewebe auch solid gebaute Zellkomplexe. Besonders war dies in den Lymphräumen um die Gefäße herum zu beobachten. Hier lagen diese Zellkomplexe in Form dünner Stränge in den Gewebsspalten. Die die Haufen und schmalen Stränge zusammensetzenden Zellen zeigten eine verschiedene Form; reichlich fanden sich längliche Zellformen mit platten Zelleibern. Man hatte an einzelnen Stellen den Eindruck, als ob diese Zellformen bedingt wären durch Anpassung der Zellen an den ihnen zur Verfügung stehenden, nur engen Raum der Bindegewebsspalten. Mitosen waren in diesen Zellhaufen nicht selten zu konstatieren. In einigen der Geschwulstzellenstränge war die Abgrenzung der Protoplasmaleiber einzelner Zellen voneinander nicht zu erkennen, so daß man den Eindruck zusammenhängender plasmodialer Zellzüge mit vielen eingelagerten Kernen gewann. Die Art, wie hier die Geschwulst in den engen Bindegewebsspalträumen wuchs, erinnerte in den zustande gekommenen Bildern durchaus an die

Wachstumsbilder skirrhöser Krebse, wie sie in der Brustdrüse so häufig zur Beobachtung kommen. In den äußeren Wandschichten der Bronchien zeigte die Geschwulst wieder andere Wachstumsformen. Hier war das Bindegewebe locker gebaut und in den weiten Spalträumen desselben fanden sich größere rundliche Zellkomplexe. Die diese Komplexe zusammensetzenden polygonalen Zellen hatten große Protoplasmaleiber sowie große Kerne und ließen verschiedentlich mit Eosin rötlich gefärbte kugelige Einlagerungen erkennen, die feinkörnig waren, manchmal auch direkt homogen erschienen und kolloiden Einschlüssen im Protoplasmaleib sehr ähnlich sahen. In einigen dieser Zellkomplexe konnte man erkennen, wie diese kolloidähnlichen Einlagerungen in den zentral gelegenen Zellen besonders ausgebildet waren. Hier ließen sich Bilder beobachten, wo vom Protoplasma der Zellen nichts mehr zu erkennen, dasselbe also kolloid degeneriert war. Um diese kolloid degenerierten, zentral gelegenen Zellen lagen andere, mehr platt und polygonal gestaltete Zellen in annähernd konzentrischer Schichtung herum. Erinnerten die zuletzt beschriebenen Bilder schon an die Entstehung konzentrisch geschichteter Körper, wie sie in Plattenepithelzellenkrebsen so häufig beobachtet werden, so wurde diese Aehnlichkeit noch gesteigert durch Beobachtung mächtiger Zellen mit intensiv gefärbten, hyperchromatischen Kernen sowie großer Kerne mit hypertrophischen Nukleolen. Die Abgrenzung dieser Zellen voneinander war infolge der Ausbildung einer scharfen ektoplasmatischen Randzone sehr deutlich. In diesen Zellen waren sehr reichliche Mitosen zu beobachten mit intensiv gefärbten Chro-

mosomen. Auch pathologische Chromosomenanordnung zeigte sich bei diesen Mitosen recht häufig. Bilder wie die eben beschriebenen finden sich ja in Plattenepithelzellenkrebsen nicht allzu selten. Die zuletzt erwähnte Aehnlichkeit der Geschwulstzellen mit solchen in Plattenepithelzellenkrebsen wurde noch vermehrt durch Bilder, wie sie in anderen Stellen der Geschwulst zu beobachten waren. Hier fanden sich in einem derbfaserigen Stroma eingebettet große, vielgestaltige Epithelzellenkomplexe, die aus mächtigen, aufeinandergeschichteten Epithelzellen bestanden. Die Abgrenzung der Zellen voneinander war sehr deutlich infolge scharfer Ausbildung einer ektoplasmatischen Randschicht um eine zentral gelegene, hyalin entartete Protoplasmazone. Kerngröße und Chromatingehalt der Kerne waren äußerst wechselnd. Zusammengefaßt imponierten diese Komplexe ganz wie jene Bilder, die man in Plattenepithelzellenkrebsen zu sehen gewohnt ist. Die äußeren, dem Stroma zugekehrten Zellen waren annähernd zylindrisch, die im Innern der Geschwulstzapfen gelegenen rundlich und mehr polymorph. Was man vermißte, war das Vorhandensein von interzellulären Spalten und Riffelzellenbildung sowie keratohyalinen Körnern im Protoplasma. Das Einzige, was ich fand, waren kleine, kugelige, homogen aussehende Einlagerungen im Protoplasmaleib, welche sich mit Eosin stark rötlich färbten.

Mannigfache Uebergänge zwischen den geschilderten, von lauter zylindrischen Zellen umsäumten Alveolen und den soliden Zellmassen mit ihren polygonalen Zellen vermehrten das in unserem Präparat sich widerspiegelnde, leicht verwirrende Bild. So grenzte an das mit gleichmäßigem Zylinderepithel

ausgekleidete Gebiet ein Komplex von Alveolen, deren großes Lumen zwar von lauter gleichen, in einer Reihe angeordneten, aber diesmal kubischen Zellen austapeziert war. Die in der Mitte der Zellen gelegenen Kerne waren gleich groß und mittelstark gefärbt. Selten fanden sich im Protoplasma helle, bläulich angehauchte Schleimtropfen und deren Vorstufen. In der Nähe dieser Gewebsart lagen sichtlich weiter umgewandelte, aber immer noch an Drüsen erinnernde Strukturen. Das Lumen derselben verlor sich nämlich zu immer enger werdenden Gängen, sämtliche dasselbe umgebenden Zellen waren flach polygonal und ihre Grenzen meist unscharf. Die Nukleolen stachen deutlich hervor in den etwas unregelmäßigen, verklumpten Kernen. Weiter tauchten, indem das Lumen schließlich ganz fehlte, immer mehr solide Schläuche auf, von schon oben geschildertem Bau. An anderen Stellen unseres Präparates, noch deutlicher an anderen Serien unserer Schnitte fanden wir in schönen drüsigen Schläuchen zwischen dem dunkeln Zylinderepithel mit seinen länglichen, chromatinreichen Kernen auf einmal eine meist viereckige, seltener polygonale, etwas hellere Zelle mit großem, rundem, chromatinarmem, bläschenförmigem Kerne. Entfernte man sich von dem großen Gebiet, wo die regelmäßigen, drüsenähnlichen Bilder lagen, etwas weiter, so konnte man, allerdings als Rarität einzelne, durch ihr helles Protoplasma zuerst auffallende, polygonale Faserepithelzellen beobachten, die unmittelbar zwischen Zylinderzellen eingeschoben waren. Auch Faserepithelinseln in mehrreihiger Schichtung mit Zellteilungen traten so isoliert auf. Drüsenflachschnitte waren auszuschließen. Un-

gleich häufiger als dieses unvermittelte Auftreten konnte man eine Aneinanderkettung von Zylinder- an Faserepithelzellen durch, einen fortlaufenden Uebergang repräsentierende Mittelglieder in ein und demselben Alveolenepithelkranz beobachten. Als Vorstufen dazu sahen wir zwischen die drüsenförmigen Gebilde eingelagerte Schläuche mit verschiedenem Lumen, bei denen ein Teil der Peripherie von regulären Zylindern eingenommen wurde, der andere nebeneinander in einer Reihe mehr kubische, dann rein kubische, weiterhin mehr polyedrische und schließlich Plattenepithelzellen zeigte; zwischen den Zellen wanderten reichlich Leukozyten durch. Bei benachbarten Alveolen war nicht die Hälfte, sondern drei Viertel des Epithelkranzes von Uebergangsformen bis Plattenepithelzellen erfüllt und außerdem reihten sich letztere nicht bloß in einfacher Lage um das Lumen, indem sie sich an den Gesamtumfang der drüsenartigen Gebilde hielten, sondern man konnte Stellen sehen, wo Schichtungen auftraten und zusammenhängende Plattenepithelzellenhaufen in das Lumen hineinragten. Nebenbei fanden sich auch Strukturen, wo das Plattenepithel in seiner proliferativen Kraft das Lumen verschloß, ja sich unter die noch erhaltenen Zylinderzellen an mehreren Stellen eingeschoben und diese erdrückt hatte. So näherten sich die Bilder immer mehr den schon oben beschriebenen mächtigen, soliden, reinen, in Plattenepithelkarzinomen zu beobachtenden Formationen. Hier wie dort war von Verhornung oder deren Vorstufen nichts zu sehen; auch die einzelnen sonstigen Zellmerkmale waren die gleichen.

Es handelt sich also auf Grund der gegebenen

mikroskopischen Beschreibung um ein Karzinom des Lungenparenchyms, welches teilweise gebaut ist nach dem histologischen Typus des Zylinderepithelzellenkrebses, teilweise Strukturen aufweist, wie sie in Plattenepithelzellenkarzinomen beobachtet werden. Die Diagnose Plattenepithelzellenkrebs findet ihre Stütze durch das Vorhandensein größerer platter Zellen, die, zu soliden Epithelzapfen geschichtet, infiltrierend das Bindegewebe durchsetzen. Keratohyalinkörner kamen nicht zur Beobachtung. Ebenso wie deren Sichtbarmachung durch Formolfixierung bekanntlich ungünstig beeinflußt wird, scheint mir auch der Mangel des Nachweises intrazellulärer Faserung durch die Fixierung bedingt zu sein. Die geschilderten Faserzellen sind mir übrigens als solche durch ihre charakteristischen Kerne und ihre Nachbarzellen genügend gekennzeichnet. Der Zylinderepithelzellenkrebs offenbart sich unverkennbar durch das unbegrenzte Wachstum von Zylinderzellen in die Stromaräume hinein, und zwar gehören die kompakten, die Bindegewebsspalten ausfüllenden Zellnester zweifellos den weniger, die unter drüsenähnlichem Bau die Binnenräume unter Lumenpersistenz überziehenden Epithelsäume den höher differenzierten Teilen der Geschwulst an. Die Aneinanderreihung einer Serie von zylindrischen, kubischen, polymorphen, zuletzt geschichteten Pflasterepithelzellen in einer Alveole oder in den Alveolenkomplexen stellt uns — wie noch später beleuchtet wird, bedeutsame — Uebergänge der verschiedenen Zellformen dar.

Zusammengefaßt haben wir demnach einen aus Zylinder- und Plattenepithelzellen gemischten Lun-

genkrebs vor uns, der auch abgekürzt heterotyper Lungenmischkrebs genannt werden kann.

Unser Wissensdrang wird uns nun sofort die Frage vorlegen: Wo ist die Ursprungsstelle des Tumors? Makroskopisch könnten wir sie bei der großen Ausbreitung desselben nicht eruieren; der mikroskopische Befund weist uns aber leicht auf das Zylinderepithel der Lunge bezw. Bronchien als Ausgangspunkt hin. Doppelt rätselvoll und lebhaft zu Erklärungsversuchen reizend ist dagegen die morphologische Tatsache des Vorkommens heterotypen Gewebes.

Die Erscheinung, daß ein Gewebe den Charakter eines in morphologischer Beziehung ortsfremden oder heterotypen Gewebes annimmt, suchte man bis vor kurzer Zeit aus einer Annahme heraus zu erklären, indem man sie in einem Begriff, dem der „Metaplasie" zusammenfaßte. Durch diese zu weite Anwendung kam man bald zu Uebertreibungen. Obwohl die Metaplasielehre anfangs eine auf tatsächlichen Beobachtungen fußende Theorie war, sank sie jetzt als Sammelbegriff zur Hypothese herab, und so verfielen reaktiv bald weite Kreise der Pathologen ins andere Extrem. Es entwickelte sich nicht nur eine Abneigung und Scheu gegen die Anerkennung der Metaplasielehre, sondern man verdammte sie geradezu als unhaltbar. Neuere Tatsachen bewiesen, wie wir später noch sehen werden, die Unentbehrlichkeit der Metaplasie. Unter Einschlagung des goldenen Mittelweges kam so eine große Anzahl jüngerer Pathologen zur Wiederbelebung eines „eingeengten Metaplasiebegriffes". Bei ihrer großen Wichtigkeit für die Deutung der Epithelheterotypie,

besonders in Karzinomen, soll diese Lehre hier zunächst näher skizziert werden.

Da von Lubarsch 1906 auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft [11] über dieses Gebiet eingehend und zusammenfassend vorgetragen wurde und er in der darauffolgenden Diskussion bei fast allen Pathologen Zustimmung fand, will ich seine Definition, die er schon 1901 in seiner Festschrift für Virchow [10] gegeben, in den Vordergrund stellen.

Lubarsch also versteht unter „Metaplasie" die Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zellen oder Gewebsstrukturen durch eine andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, von gleichartigem Gewebe gebildete Struktur.

Streng sondert Lubarsch von dieser direkten Transformation, da ihn neu gefundene Tatsachen gelehrt hatten, daß ortsfremde Gewebsbildungen auf gänzlich verschiedenem Wege und darum als auf völlig verschiedenen Ursachen beruhend entstanden sein können, folgende ähnliche, Allo- oder Heteroplasie benannte Erscheinungen:

1. Die Formveränderung oder Pseudometaplasie; hieher gehören nach ihm alle, besonders bei Raumbeschränkung sich ausbildenden Formveränderungen. Trotz starker Umgestaltung der äußeren Form bleibt hier die funktionelle, spezifische Struktur der Zelle unverändert.

2. Die Umwandlung scharf differenzierter Zellen in undifferenzierte, wozu er sowohl die vorübergehende, von allen Zellen während der Mitose durchgemachte, physiologische Entdifferenzierung rechnet, als auch die meist zum Untergang der Zelle

führende pathologische Entdifferenzierung. Ebenso gehören die Zelleigenschaften, die v. Hansemann [4] mit seinem Anaplasiebegriff (= Benekes [1] Kataplasie) treffen wollte, nach Lubarsch hieher. Eine allerdings nicht volle Entdifferenzierung bedeutet auch der Ribbertsche [12] Begriff Rückschlag.

3. Die schon oben charakterisierte echte Metaplasie.

Die Entfaltung der neuen Struktur geht nach Lubarsch nicht durch direkte Transformation der alten Zellen, sondern nur durch das Mittelglied von Tochterzellen vor sich, indem durch Teilung der alten Zellen zuerst junge Zellen gebildet werden und unter Annahme der neuen Struktur durch diese Sprößlinge so Umformungs- und Neubildungsprozesse Hand in Hand gehen; er hält auch die Metaplasie junger Zellen für leichter verständlich, indem er Zellen in einem Stadium, in dem ein großer Teil des Zelleibes in einem mehr indifferenten Zustand sich befindet, abnormen äußeren Einflüssen mehr unterworfen sich denkt als fertige Zellen. Die Quintessenz ist also, daß Lubarsch bei Unterscheidung einer regenerativen und blastomatösen Wucherung unter dem Metaplasiebegriff Wucherung mit Umdifferenzierung verstanden wissen will.

Ganz allgemein gesagt, bewegen wir uns also auf dem Gebiete des Wachstums. Während hier der Embryologe unklare Bilder von gewissen Entwicklungsstadien der Organismen und daraus irrig gezogene genetische Schlüsse durch zielbewußte, beliebig wiederholte Anfertigung neuer Präparate korrigieren kann, hat der Pathologe oft und besonders

bei Bildern ortsfremden Epithels in ihrer Art einzige Zufallspräparate vor sich, die zudem nur fertige, also Endstadien repräsentieren, die natürlich hinsichtlich der Deutung ihrer eventuellen Entwicklungsvorstufen der Phantasie großen Spielraum gewähren. Auch die experimentelle Forschung hat in Verfolgung dieser Vorgänge noch nicht in größerer Reihe und sicher verwertbare Erfolge gezeitigt; immerhin will ich die von Lewin [9] nach fortgesetzter Verimpfung eines Zylinderzellenkarzinoms beobachtete Umwandlung in einen Hornkrebs zitieren. Gemäß dieser Unsicherheit liegen denn auch außer dem Erklärungsversuche von Lubarsch in der Literatur eine Menge anderer, zum Teil weit divergierender Erklärungsversuche der heterotypen Epithelbildungen vor. Hier sei noch einschränkend bemerkt, daß nur die Deckepithele und Stützsubstanzen derartige transformatorische Fähigkeiten besitzen und da in meinem Falle eine Umwandlung innerhalb des Epithelformenkreises vorliegt, so wird hauptsächlich dieser betont werden in meinen weiteren allgemeinen Ausführungen.

Die einen Autoren also sind der Anschauung, daß ein Ueberwachsen einer Epithelspezies von benachbarten Stellen aus auf eine mit anderem Epithel besetzte Schleimhaut, demnach eine Substitution vorliegen könne, z. B. eine Ueberwucherung einer Zylinderepithelschleimhaut durch Plattenepithel. Weiter findet sich die Annahme einer echten Metaplasie, also einer direkt vor sich gehenden Transformation von Zylinder- in Plattenepithel. Falls in meinem Kasus tatsächliche parakeratotische Vorgänge durch Formolfixierung unsichtbar gemacht wurden, will ich, da er dann den Kankroiden nahe stünde,

erwähnen, daß in der Dissertation von Cohn [3] ein Lungenkankroid mit Hilfe der Weigertschen Katabiosenhypothese erklärt wird. Darnach wären entodermale Zylinderepithelien sowohl in formeller wie funktioneller Hinsicht der Katabiose, dort also der Verhornung fähig. Daß eine Katabiose, d. h. eine Tätigkeit der Zelle, bei der lebende Substanz verbraucht wird und so zum Untergang neigt, tatsächlich durch äußere Momente herbeigeführt werden kann, hat Weigert [16] ausführlich geschildert. Beim Zylinderepithel würde es sich nach ihm nicht sowohl um die Bildung von geschichtetem Epithel handeln, als vielmehr um die Vortäuschung eines solchen dadurch, daß die latente Neigung zu katabiotischen Verwandlungen an den Zylinderepithelien durch äußere Momente unbekannter Natur künstlich erzeugt wird, während beim Ektoderm dazu das Altern schon genügt.

In seiner Arbeit über heterologe Karzinome, worin Herxheimer [5] hauptsächlich Mischungen von homoiotypen mit heterotypen (= heterologen) Karzinomen beschreibt, kritisiert er die erwähnten genetischen Eventualitäten.

Das Ueberwuchern von benachbartem Plattenepithel auf Schleimhaut mit Zylinderepithel und Verdrängung des letzteren gibt er für einige, jedoch nur ganz eigenartige Fälle zu, zum Beispiel für das Plattenepithel im Uterus und auch für einige Fälle von Magenkankroid. Beim Vorkommen heterotyper Plattenepithelien in unmittelbarer Nähe normaler, besonders wenn durch Ulzerationen und chronisch inflammative Prozesse dem Ueberwuchern Vorschub geleistet wird, er-

scheint Herxheimer diese Hypothese einen höheren Grad von Wahrscheinlichkeit zu haben. Dagegen bei den Kankroiden der Gallenblase, wo derartige begünstigende Nebenumstände fehlen, erübrige sich natürlich eine solche Erklärung. Metaplasie unter Zellpersistenz lehnt er rundweg als mit der Keimblatt- und Gewebsspezifität nicht vereinbar ab. Auch die Weigertsche Hypothese fällt für ihn vollständig weg, weil ihm der vom Autor angenommene Einfluß viel zu sehr in der Luft hängt; er verweist auf die Gallenblase, wo die äußeren Einflüsse und Bedingungen bekanntlich stets gleiche seien und wunderbarerweise trotz der Häufigkeit der malignen Blastome Verhornungsprozesse doch eigentlich selten vorkommen. Nicht äußere Einflüsse unter unbekannten Verhältnissen, sondern gerade die den Zellen von Haus aus anhaftenden Eigenschaften, ihre innersten Potenzen, scheinen es ihm zu sein, welche die Entfaltung von Epithelien mit anderen morphologischen Eigenschaften als den ortstypischen bedingen.

So bleiben für Herxheimer nur zwei Erklärungsmöglichkeiten übrig. Je nachdem, ob eine erst extrauterin geschehende, tatsächliche Transformation einer Epithelspezies in die andere oder ein schon embryonal bedingtes Auftreten eines abweichend gestalteten Plattenepithels vorkommt, lautet für ihn die Parole: Hie Metaplasie, hie Aberration. Ebenso wie eine echte Aberration (Keimversprengung), so läßt er auch eine Entstehung von Karzinomen auf dieser Basis zu. Metaplasie nimmt er in beschränktem Sinne an, aber nur im Bereich von Epithel zu Epithelgrenzgebiet; er glaubt nämlich, daß an solchen Stellen aus embryonalen Zeiten her leichter in-

differente Zellgruppen verwaist liegen bleiben können mit der Fähigkeit zu heterotyper Plattenepithelgenese. Zum Beispiel in einer Abbildung zu einem von ihm beschriebenen Magenadenokankroid sieht man zwischen den drüsenartigen Bildungen und innerhalb der Alveolen neben Zylinderzellen Plattenepithelzellen, die bald von kubischer, bald von polygonaler Gestalt sind, bald keiner dieser beiden letzteren Zellarten gleichen, also nach ihm indifferente Elemente darstellen. Besonders das enge Nebeneinandervorkommen und Ineinanderübergehen erscheint ihm am besten erklärt durch die Annahme indifferenter Zellgruppen mit verschiedenen prospektiven Potenzen. Zusammenfassend bringt Herxheimer am Schlusse der Beschreibung eines Gallenblasenkankroids folgende und, wie aus dem Ganzen hervorgeht, nach ihm allgemein für das Vorkommen heterotyper Plattenepithelien geltende Ueberlegung: „Man muß bei der Entwicklung heterologer (= heterotyper) Kankroide am ehesten an eine Entwicklung aus embryonal indifferent gebliebenen Zellgruppen denken, welche befähigt sind, Zylinderepithelien oder auch Plattenepithelien zu bilden. Diese Annahme vermittelt gewissermaßen zwischen den beiden Haupttheorien. Sie steht der Annahme eines versprengten Keimes sehr nahe, und es handelt sich auch um eine Art Metaplasie, nur nicht irgendwelcher Zellgruppen, sondern bestimmter embryonal dazu disponierter."

Aus embryonal indifferenten Zellen läßt auch Schridde [13] in seiner Monographie über die Entwicklung des menschlichen Speiseröhrenepithels die heterotypen Epithelien im extrauterinen Leben hervorgehen und weiterwachsen, steht also mit dieser Er-

klärung Herxheimer noch sehr nahe. So hält er es z. B. für durchaus möglich, daß aus einer Entodermzelle oder derartigen Zellgruppen im Magen unter Realisierung ihrer weiten Entwicklungspotenzen entweder durch typische Differenzierung eine Magenepithelzelle sich herausbilden oder auch in atypischer Weise eine Plattenepithelzelle hervorgehen könne.

In seiner neuesten Metaplasiefragen berührenden Arbeit kommt Schridde [14] auf Grund eingehender Untersuchungen, einer Fülle von Eigenbeobachtungen und geistvoller Ueberlegungen zu entgegengesetzten, bahnbrechenden Ansichten; heterotypes Wachstum aus indifferenten Zellen mit Wahrung embryonaler Ursprünglichkeit ist ihm mehr als fraglich geworden, auch schafft er jetzt, was bisher noch nicht scharf genug betont und auseinander gehalten wurde, zur Deutung einerseits der nicht blastomatösen (und zugleich angeborenen), andererseits der blastomatösen bezw. regenerativen (und zugleich als Produkt äußerer Einflüsse extrauterin auftretenden) Heterotypie gesonderte, ordnende Theorien unter neuer Nomenklatur. Da er übrigens nach Oberndorfer wie wohl keiner der jüngeren Pathologen berechtigt ist, auf die schwierige Metaplasiefrage einzugehen, werde ich demselben in der Erwähnung seiner Ergebnisse im nachfolgenden mehr Raum gewähren.

Zuerst nimmt Schridde kurz zwei Klassen von früher als metaplastische Bildung angesehenen Epithelveränderungen vorweg, die nach ihm gar kein ortsfremdes Gewebe im eigentlichen Sinne repräsentieren. Einmal trennt er so ab die formale Akkommodation; er versteht darunter „solche Umgestaltungen der Epithele, die nur allein die äußere

Form betreffen, während die für das Gewebe eigentümliche, funktionelle Strukturbeschaffenheit der einzelnen Zellen in ihren Grundzügen unverändert bleibt". In allen einschlägigen Fällen führt er die Veränderungen auf einen Wandel der funktionellen Einflüsse zurück; es liegt also nach ihm keine innere Umbildung, somit dasselbe vor, was v. Hansemann mit dem Namen histologische Akkommodation und Lubarsch mit dem der Pseudometaplasie belegt hat.

Fürs zweite gehören hieher einige bis vor kurzer Zeit als Hauptbeispiele der Metaplasie hingestellte Erscheinungen; für dieselben hat Schridde jetzt in dem Bestreben einer möglichst reinlichen Scheidung die Lehre der Prosoplasie aufgestellt, die er als „Weiterbildung des ortsdominierenden Merkmals über die ortsgehörige Differenzierungszone hinaus" präzisiert. Niemals tritt bei dieser Ueberentwicklung ein neues, bis dahin latentes Merkmal auf. An einem einfachen Beispiel macht er das klar: Die Faserzellen der Epidermis bilden bekanntlich in den oberen Schichten Keratohyalin, in den äußersten Horn. Das ähnliche Oesophagusepithel dagegen bringt normalerweise nur Keratohyalin hervor. Dort liegt also die ortsgehörige Differenzierungszone in der Hornbildung, hier liegt sie tiefer. Bei krankhaften Zuständen kann nun von der Oesophagusschleimhaut aus auch Hornbildung stattfinden und hierin liegt also nach dem Autor eine weitere Differenzierung, die zu einer Ueberschreitung der Ausdifferenzierungszone geführt hat. Als auffällige Beispiele führt er an die luetische Leukoplakia oris und Pachydermie der Stimmbänder, ferner die Verhornung des prolabierten Uterus und

die sogenannten Epidermisierungen der harnleitenden Wege. Auch ergibt sich ihm der bedeutungssolle Schluß, daß, bevor die oberen Zellagen sich prosoplastisch umgestalten, zuerst die basalen Zellen, die Keimzellen die Weiterbildung ihrer Struktur erlangen müssen; weil nun z. B. in der Mundschleimhaut im Gegensatz zum Nierenbeckenepithel bis zur eventuellen Hornbildung geringere Umwälzungen vorauszugehen brauchen, so werden damit die jeorts verschieden hohen Grade von Prosoplasie verständlicher.

Nach dieser gesonderten Betrachtung, die mir hinsichtlich des Versuches, eine morphologische Rangordnung zu schaffen, immerhin etwas riskiert erscheint, widmet Schridde dem von ihm Heteroplasie benannten Vorgang ein Hauptkapitel. Unter Hinweis darauf, daß man für das Erhalten eines Verständnisses des pathologischen Werdens im heterotypen Epithelgewebe zuerst eine Einsicht in die gesetzmäßige, normale Entwicklung des Epithels gewinnen müsse, führt er aus einer früheren Arbeit [13] nochmals das Ergebnis seiner Studien über die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels an. Da sie nach ihm „mit dem wechselvollen Umbau des Epithels und mit einer vom ersten Beginn an sich vor unseren Augen entwickelnden, heteroplastischen" Bildung uns par excellence eine Analyse der hier zu erörternden Erscheinungen gibt, muß ich das Wesentliche daraus darstellen. Wir lesen also, daß das ursprünglich aus kurzzylindrischen Zellen bestehende einschichtige Oesophagusepithel aus sich heraus nacheinander viererlei morphologisch und biologisch völlig differente Zellsorten bildet, nämlich zuerst hohe Zylinderzellen, dann Flimmerzellen, weiter

polygonale, glykogenreiche Zellen, schließlich Faserzellen.*) Während letztere Zellen, aus denen sich das hohe, im extrauterinen Leben bekannte vielschichtige Plattenepithel aufbaut, bleibend sind, dauern die ersten drei Zellarten nur eine gewisse Zeitspanne und werden deshalb von Schridde Zeitbildungen genannt. Aus dieser Beobachtung ergibt sich nun für ihn die fundamentale Erkenntnis, daß diese vier Zellarten nie ineinander übergehen, eine Erkenntnis, die auch ich hervorgehoben wissen will; eine jede Zelle hat mit der Ausbildung ihres Merkmals demnach Eigenartigkeit erlangt, und so hat auch im embryonalen Leben das Gesetz von der Spezifität der Zellen dieselbe Gültigkeit wie im ausgebildeten Organismus. Entgegen einem eventuell erhobenen Vorhalt muß an dieser Stelle ausdrücklich ein für allemal betont werden, daß, was hinsichtlich der Oesophagusepithelgenese gesetzmäßig geschieht, auch für die Epithelien an anderen Körperstellen als Norm gilt, da ja die Grundgesetze der Zellgenese für alle Keimblätter und Organe in gleicher Konstanz Gültigkeit besitzen.

In höchster Weise interessant und wegen der exakt entwicklungsgeschichtlichen Betrachtungsweise verdienstvoll ist nun die von Schridde beobachtete Entstehung heterotypen Epithelgewebes im Verlauf der Entwicklung des Oesophagusepithels. Fast in demselben Augenblick, in dem in den Basalzellen die Differenzierung in die Faserzelle im ganzen Oesophagus anfängt, treten in einem großen Teil desselben Gruppen hoher zylindrischer Schleimzellen hervor

*) Den Namen Faserzelle schlägt Schridde als charakteristischere Bezeichnung für Plattenepithelzelle vor.

und entwickeln sich allmählich — als Magenschleimhautinseln bezeichnet — zu einem getreuen Abbild des Aufbaues der Magenschleimhaut, gewissermaßen zu einem Magen im kleinen oder besser bestimmten Abschnitten desselben.

Die aus diesen Beobachtungen zu ziehende Lehre ist, daß in sonst Faserepithel bildenden, also ortsgehörigen Zellen Magenschleimhautepithel, also ein ortsfremdes Merkmal „dominierend", wie Schridde es nennt, zu werden vermag. Zur Zeit der Faserepithelzellenstrukturbildung waren daher in den Oesophaguszellen zwei Merkmale, das Oesophagus- und das Magenmerkmal vorhanden. Das ortsunterwertig bezeichnete Magenmerkmal wird beim normalen Entwicklungsablauf unterdrückt; damit im Zusammenhang scheint dem Autor auch nichts der Theorie zu widersprechen, daß die zeitlichen Organmerkmale nach und nach in gesetzmäßiger Weise von der Entodermzelle abgeworfen oder, wie Borst [2] besser vorschlägt, in ihr „latent werden" und nur die bleibenden Organmerkmale erhalten werden.

Aus anderen Organen zählt Schridde das Vorkommen von Lieberkühnschen Drüsen nahe der Cardia im Magen, dann Pankreasanlagen im Magen, im Dünndarm und Meckelschen Divertikeln, weiter Faserepithel in der männlichen und weiblichen Urethra, sowie in der Prostata und im Corpus-, Cervix- und Orificium ext. uteri, sowie in der Vagina, besonders der Innenfläche des Hymens auf.

Alle diese in nicht blastomatösem Gewebe auftretenden und wegen ihres regelmäßigen Baues und gesetzmäßigen Nacheinanders in der Anlage sicher angeborenen Erscheinungen umfaßt nun Schridde

mit dem Namen Heteroplasie und bestimmt sie begrifflich als den „Vorgang, daß in bestimmten embryonalen Zellen, in denen nur noch die bleibenden Organmerkmale enthalten sind, das ortsunterwertige durch Prädestination zum ortsdominierenden wird und mit allen seinen ihm eigentümlichen Zellmerkmalen zur vollen Ausbildung gelangt".

Von nicht geringer Bedeutung ist es, daß Schridde zwischen den basalständigen Zellen im Oesophagusepithel und in den Lippen von Föten einzelne indifferent bleibende Elemente antraf; diese könnten später ortsfremdes Epithel bilden; Schridde bezeichnet einen solchen Vorgang als heterochrone Heteroplasie. Haben wir hier die ursprüngliche Entodermzelle vor uns oder besitzen die in Frage stehenden Zellen noch Organmerkmale? Erstere Vorstellung hält Schridde für absolut irrig; denn man hätte ja sonst in den Luftwegen einmal Lebergewebe oder in der Gallenblase Magenschleimhaut finden können. Diese oder ähnliche Befunde sind jedoch seines Wissens niemals erhoben worden. Im zweiten Falle könnte man annehmen, daß durch irgendwelchen Einfluß diese Merkmale ausgebildet werden und das ortsunterwertige dominierend und so ortsfremdes Gewebe gebildet wird, eine Ansicht, die heutzutage weit verbreitet ist. Auf Grund gedanklicher Erwägungen hält Schridde eine Einschaltung nicht blastomatöser, funktionierender Inseln und Anlagen von Geweben mitten in fremde, genetisch zum Abschluß gekommene Epithelien für sehr schwer vorstellbar; Erfahrungstatsachen kann er ebensowenig wie seine Gegner anführen. Immerhin erscheint ihm die Feststellung von indifferenten,

sessilen Zellen in ihrer Allgemeinheit bemerkenswert, besonders wie wir noch später an seiner Hand in Bezug auf Geschwulstlehre und speziell meinen Fall sehen werden.

Als hiehergehörig nicht übersehen darf man auch die einzelnen Beobachtungen, wonach die im Entwicklungsverlauf auftretenden Zeitbildungen nicht normalerweise verschwinden, sondern ins extramaterne Leben hereindauern; für diese anormalen, aber ortsgehörigen und homoiotypen Epithelbefunde nimmt Schridde eine abnorme Persistenz der Zellen an. Mit den Flimmerzellen in der kindlichen Speiseröhrenschleimhaut, den Becherzellen im Gallenblasenepithel und in den Gallengängen der Leber und in der Schleimhaut des Corpus uteri und der Tuben sind die wenigen vorhandenen Beispiele genannt.

Interessante genetische Theorien begegneten uns so in den Schriddeschen kritischen Beiträgen zur Erklärung der Heterotypie der innerhalb normaler Grenzen wuchernden Epithele. Wie sind jetzt ortsfremde Epithelbildungen innerhalb von Blastomen zu erklären? Da die Blastomgenese selbst noch heute ungelöst ist, haben wir von dieser problematischen Seite keinen Einblick zu erhoffen. Nun, dann werden wir einfach, so könnte man überlegen, die auf normalem Gebiet gewonnenen Theorien, z. B. die Heteroplasie auch auf dieses Kapitel anwenden. Das ist aber nicht ganz zulässig; denn wie wir unter der Führung Schriddes noch sehen werden, läßt sich hier, wo uns nicht vollendetes Wachstum entgegentritt, sondern wo uns gleichsam vor Augen geführt wird, wie in einer indifferenten Zelle bald das eine, bald das

andere Merkmal dominierend wird und wir somit bedeutungsvollere Einsicht gewinnen, ein anderer analytischer Weg einschlagen.

Von ortsfremden Epithelien in Karzinomen sind in der Literatur zahlreiche Fälle niedergelegt. In Hinbick auf meinen Fall verdienen unser besonderes Interesse die aus Zylinderepithel- und Pflaster(= Faser)-epithelzellen zusammengesetzten heterotypen Krebse; solche hat im Magen, in der Gallenblase, im Pankreas, Coecum und der Prostata Herxheimer beschrieben. Auch Schridde zeichnet uns ein hübsches Bild eines derartigen gemischtzelligen Krebses; es ist aus einem Uteruskarzinom gewonnen; wir sehen da in der basalen Zellage der Faserepithelbezirke der Faserstrukturen trotz spezifischer Färbung völlig entbehrende Zellen mit großblasigen hellen Kernen, dagegen mitten in den Zylinderepithelformationen durch Serienschnitte als ganz sicher isoliert nachgewiesene kleine Faserepithelinseln. Dieselben sind nach der Ansicht Schriddes aus proliferierten indifferenten Zellen hervorgegangen.

Ein Karzinom kann wohl aus indifferenten Zellen entstehen. Wächst es aus den gleichen Nachkommen derselben auch weiter? Im Anschluß an den Schriddeschen Gedankengang nehme ich dies nicht an; denn die indifferenten Komplexe müßten dann die hiehergehörigen Bilder beherrschen, was ja bekanntlich ausgeschlossen ist.

Schridde ist in seiner Studie vielmehr der Meinung, daß diese indifferenten*) Zellen durch Rück-

*) Um Irrtümern vorzubeugen, betone ich, daß das Wort „indifferent" hier also nicht embryonal indifferent im Sinne Herxheimers bedeutet.

differenzierung aus sich rasch fortpflanzenden differenzierten Zellen entstanden sind und dann heterotyp weiterwuchern. Für diese Transformation auf Umwegen führt Schridde den Namen indirekte Metaplasie ein. Ganz den bei bösartigen Geschwülsten kennen gelernten ortsfremden Epithelbildungen gleichen die auch im extrauterinen Leben auftretenden und bei regenerativen Vorgängen sich einstellenden Erscheinungen von Faserepithelinseln in Nasenrachenpolypen, in der Trachea, im Uterus, im Eileiter, in der Prostata und Analfisteln und die von Schleimdrüsen in der Vagina, im Magen- und Gallenblasenschleimhautfundus. Auch diese eigenartigen, ohne Gesetzmäßigkeit auftretenden Bildungen erklärt Schridde nach ausführlichen Ueberlegungen durch indirekte Metaplasie.

Aus allen seinen Beobachtungen ergeben sich endlich für ihn bezüglich der Entstehung ortsfremder Epithelien im extrauterinen Leben zwei wichtige Schlußfolgerungen: 1. Embryonal indifferente Zellen kommen so gut wie nicht in Betracht; 2. die Veranlassung zur Entstehung ortsfremder Epithelien bilden stets regenerative und proliferative Vorgänge und „faßt immer sind pathologische Prozesse da, die zu einer Zerstörung des ortsgehörigen Epithels geführt haben."

Nach dieser Umschau über den neuesten Stand der Ansichten betreffs heterotyper Krebse und der in denselben sich offenbarenden Metaplasie ist es hier angebracht, die ähnlichen Fälle aus der Literatur zu erwähnen, bevor ich zur Erklärung meines Falles von heterotypem Lungenkrebs schreite. Einen Teil der an anderen Körperstellen vorkommenden hetero-

typen Krebse habe ich im Texte schon erwähnt, die übrigen findet man bei Herxheimer [5] aufgezählt. Von primären, einfachen Plattenepithelkrebsen der Lunge liegt nach P. Cohn [3] eine mäßige Anzahl vor; reine Lungenkankroidfälle dagegen konnte derselbe nach Analyse der bisherigen Fälle nur 7 sammeln; eine Umschau nach letzteren Fällen in der Literatur ab 1903 war negativ. Ueber einen dem meinigen sich nähernden Fall berichtete im vorigen Jahre im Auszuge Kawamura [8]. (Das Original befindet sich in der japanischen Zeitschrift „Gann" [Ergebnisse zur Krebsforschung] unter dem Titel „Ueber Lungenkarzinome". R. Kawamura.) Es handelte sich um einen metastatischen Lungenkrebs im rechten Hauptbronchus mit Hineinwucherung in das Lungengewebe. Derselbe war aus einem „Adenokarzinom" und Hornkrebse gemischt und daher vom Verfasser „Adenocancroid" bezeichnet worden und ist somit in der Lunge ein Unikum. Als Ausgangspunkt nahm der japanische Pathologe das Bronchialepithel bezw. die Schleimdrüsen von Bronchien an und nannte zur Erklärung als ihm wahrscheinlichste Hypothesen die Aberration und die Metaplasie. Die Grenze zwischen den Epithelien war scharf gewesen; von Uebergangsbildern wie in meinem Fall war nicht die Rede, und da überhaupt wegen der kurzen Fassung des mikroskopischen Befundes ein Vergleich sich nicht durchführen ließ, so will ich diesen Fall hiemit nur kurz skizziert wissen. Ein sicheres Analogon zu meinem Fall mit seinen Epithelübergängen fand ich in der Literatur nicht.

Nun komme ich zur speziellen Erklärung der formalen Genese meines Falles von heterotypem Lungen-

mischkrebs. Aus der geistvollen Monographie Schriddes haben wir ersehen, daß durch mannigfaltige Vorgänge Metaplasien vorgetäuscht werden können und man am besten mit einer Erklärung von Fall zu Fall fährt; daher und wegen der eigenartigen blastomatösen Zellmischung, sowie einiger noch in Relation zu bringender Nebenumstände halte ich meinen Fall für noch nicht genügend erklärt, wenn ich nun unter Hinweis auf die erörterten Theorien einfach ausspreche, er sei gemäß der mikroskopischen Diagnose einer Erklärung höchstwahrscheinlich durch diese oder jene Art der formalen Genese zugänglich, sondern ich will ihn an der Hand der Erklärungsmöglichkeiten noch einer ergänzenden Kritik unterwerfen.

Vor allem sei da hervorgehoben, daß bei der allgemeinen Anerkennung des Satzes „Omnis cellula e cellula eiusdem generis" bei den höheren Tieren und dem Menschen die direkte Metaplasie als Erklärungsversuch ohne weiteres ausscheidet. Daß für sie auch im ontogenetischen Werden des Epithelgewebes kein Analogon besteht, hat Schridde in den des öfteren zitierten Untersuchungen [13 u. 14] einwandfrei dargetan.

Auch die Ueberflüssigkeit der Beiziehung der formalen Akkommodation, Prosoplasie, Entdifferenzierung und identischer Theorien zur Deutung unseres Falles von Heterotypie geht aus den obigen extensiven Ausführungen ohne Schwierigkeiten hervor.

Herxheimer schließe ich mich an in Ablehnung der von ihm kritisch erörterten Deutungsmöglichkeiten. Zwei Erklärungen sind, wie man sich erinnert, ihm diskutabel geblieben.

Bezüglich der einen, nämlich des entwicklungsgeschichtlichen Momentes der Keimversprengung ist im pulmonalen Gebiet höchstens die Bifurkationsgegend der Trachea einer Unterwerfung unter den Einfluß von Abschnürungstendenzen günstig, da hier die Trennung von Trachea und Bronchien vom Vorderdarm am spätesten statt hat, ein Umstand, den als Erster Siegert [15] in die richtige Beleuchtung rückte. Im Umkreis dieser Bifurkation fanden wir aber in unserm Fall keine blastomatöse Stelle. Für die anderen Lungenabschnitte erscheint mir die Aberration, zumal beim vollkommenen Fehlen von Erfahrungstatsachen ebenso problematisch wie die von Ribbert [12] inaugurierte Erweiterung der Keimversprengungshypothese auf das extrauterine Leben, wonach „aus bereits fertiggestelltem Gewebe kleinere Komplexe oder einzelne Zellen wieder ausgelöst werden".

Auch die Herxheimer plausible Möglichkeit der Ableitung heterotyper Karzinome von embryonal indifferenten Zellen, eine Ansicht, welche im wesentlichen unter den Schriddeschen Begriff heterochrone Heteroplasie fallen dürfte, dünkt mir schon im Hinblick auf die allgemeinen Erwägungen des letzteren Autors darüber unwahrscheinlich. In der Lunge speziell müßten demnach indifferente epitheliale Elemente in gleich großer Anzahl wie die ausdifferenzierten vorhanden sein, wir müßten ihnen auf Schritt und Tritt begegnen, was aber in unseren Präparaten nicht der Fall ist; außerdem konnte kein Pathologe bisher an der Hand von fortlaufenden Bildern die extrauterine Entstehung eines völlig ausdifferenzierten Gewebes, speziell heterotypen Lungen-

karzinoms aus wirklich indifferenten Lungenepithelzellen beweisen.

Tritt in der fötalen Lunge Faser(= Pflaster)-epithel als vorübergehendes Differenzierungsprodukt auf? Diese Frage haben wir zu beantworten, wenn wir unseren heterologen Lungenmischkrebs durch abnorme Persistenz erklären wollten. Wenn auch unsere Kenntnisse über die zelluläre Genese der einzelnen Gewebe noch sehr im argen liegen, so besitzen wir doch zufällig über die Lungenepithelgenese beim Menschen von Jalan de la Croix [6] eine erschöpfende Arbeit. Der Autor beschreibt darin in sorgfältiger Weise an einem 5 mm langen Rinderembryo, dann an 65, 150 und 190 mm langen menschlichen Embryonen die Entwicklung des Lungenepithelgewebes; an keiner Stelle beobachtete er das Auftreten von Plattenepithelzellen als Zeitbildung. Damit fällt für unser Karzinom die Deutung durch abnorme Persistenz ohne Weiterungen weg.

Die Heteroplasietheorie ferner paßt schon deshalb nicht, weil in meinem Fall das ortsfremde Epithel nicht embryonal und nicht durch Prädestination, sondern erst auf proliferativer Grundlage unter veränderten äußeren Bedingungen entstanden ist, was ich im nächsten Abschnitt übrigens noch näher begründen werde; auch zeigt es grenzen- und regellose Wucherung. Schridde hat zudem in den Luftwegen trotz ausgedehnter Untersuchung vieler Lungen nur 2 mal Faserepithel inseln in der Luftröhre gefunden, und selbst diese waren nach ihm „sicherlich als embryonale Gewebsmißbildungen aufzufassen". Um Mißbildungen und Variationen im Verlauf der Ontogenese scheint es sich mir überhaupt vielleicht

bei allen im Kapitel der Heteroplasie und abnormen Persistenz genannten heterotypen Bildungen zu handeln und in diesem Sinne macht m. E. Borst [2] mit Recht den Vorschlag, „diese Störungen nicht in das Gebiet der Metaplasie zu rechnen, sondern sie als angeborene Gewebsanomalien ganz von der Metaplasie zu trennen".

So bleibt per exclusionem als einzige Erklärungsmöglichkeit die durch „Wucherung mit Umdifferenzierung", und zwar schließe ich mich, da erst Schridde diese Lehre unter dem Begriff der indirekten Metaplasie an der Hand eingehender Untersuchungen in fundamentaler Weise scharf umgrenzt und zu gesicherter Anwendung derselben gekommen ist, diesem Autor an.

Vorher ist noch das Problem, ob in unseren Schnittpräparaten zwei verschiedene, durcheinander gelegene Karzinome vorliegen oder ob es ein gemeinsames in zwei variablen Typen erscheinendes Karzinom ist, zu entscheiden. Abgesehen davon, daß ersteres eine äußerste Rarität wäre, scheinen mir die im mikroskopischen Befund in extenso beschriebenen, zu höherer Differenzierung aufsteigenden Uebergänge zwischen den beiden Karzinomformen deren Zusammengehörigkeit und das Hervorgehen aus einem Karzinom der Lunge zweifellos zu machen. Uebrigens reiht sich durch eben diese Uebergänge mein Fall prächtig in die Schriddesche Theorie von der extrauterinen Entstehung heterotyper Epithelien aus rückdifferenzierten Zellen ein; in den kubischen Zellen haben letztere ihre schönsten Repräsentanten gefunden.

Manifestierte sich bei der Bildung unseres hetero-

typen Lungenmischkrebses zuerst der Einfluß der schlummernden blastomatösen Bildungskräfte oder der Charakter des ortsunterwertigen Merkmals, also hier der Pflasterepithelien oder wirkten beide gleichmäßig zusammen? Da wir in unseren mikroskopischen Bildern einen sehr komplizierten Endzustand vor uns haben, könnte man diese Frage für unlösbar halten. Deutlich leuchtet uns jedoch entgegen, daß vorherrschend Zylinderepithelkrebs auftritt und keine Stelle da ist von zwar ortsfremden aber ohne Verbildung und in gleichem Maße mit dem nicht blastomatösen Zylinderepithel der Lunge entwickelten, also bloß heteroplastischen Epithelformationen. Daraus folgt, daß das blastomatöse Wachstum zuerst in die Erscheinung trat. Somit wäre dann das heterotype Pflasterepithel erst auf dem Grunde eines Blastoms erwachsen, also eine weitere Tatsache, welche schön mit der Schriddeschen Behauptung übereinstimmt, daß Metaplasien nur im Anschluß an regenerative oder proliferative Erscheinungen sich finden. Das Pflasterepithel bekam also blastomatöse Potenzen schon mit und damit ist auch das Problem, warum das heterotype Pflasterexithel gerade blastomatös fortwächst, auf das Zylinderepithel rückverlegt, allerdings noch nicht erklärt. Des Hinweises wert ist ferner die Schriddesche Erwähnung, daß „in der Luftröhre am Rande von tuberkulösen Geschwüren oder in der Lunge in tuberkulösen Kavernen und in Bronchiektasien hin und wieder Faser(= Pflaster)epithelbezirke vorkommen. Sogar für diesen von Schridde hervorgehobenen Faktor der veränderten Lebensbedingungen durch chronisch entzündliche Reize, was, wie ich betone, jedoch nur den Wert einer Vermutung be-

sitzt, bot unser Tumor ein Analogon durch die in seiner Nähe bestandenen bronchopneumonischen und chronisch bronchitischen Prozesse. Schridde selbst hat nur selten in den Lungen Erwachsener Faserepithel bei Pneumonie gefunden. Interessant ist diesbezüglich die von Ivy Mc. Kenzie [7] beobachtete Entstehung von verhornendem Pflasterepithel in den Bronchien kleiner an chronischer Bronchopneumonie gestorbener Kinder.

Zum Schlusse läßt sich so nach Umschau über alle Erklärungsmöglichkeiten meine Ansicht folgendermaßen präzisieren: In unserem Falle von heterotypem Lungenmischkrebs entwickelte sich aus dem Zylinderepithelkrebs der Plattenepithelkrebs; letzterer wird hinsichtlich seiner Heterotypie am besten durch indirekte Metaplasie (Schridde) formal genetisch erklärt. Die kausale Genese dagegen bleibt nach unseren heutigen Kenntnissen noch ein Problem ebenso wie die des Karzinoms an sich.

* * *

Es ist mir eine besondere Freude, an dieser Stelle noch Herrn Prof. Dr. M. Borst für die Anregung zur Arbeit, die gütige Ueberlassung des Materials und freundliche Uebernahme des Referates meinen Dank aussprechen zu dürfen. Auch Herrn Prof. Dr. A. Schmincke bin ich für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben zu großem Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Beneke: Ueber physiologisches und pathologisches Wachstum. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 36 u. 37.
2. Borst: Echte Geschwülste. Im Lehrb. d. pathol. Anat. Herausgeg. v. Aschoff. Jena 1911.
3. P. Cohn: Ueber verhornendes Pflasterepithel der Lunge. Inaug.-Diss. Leipzig 1903.
4. v. Hansemann: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
5. Herxheimer: Ueber heterologe Kankroide. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat., Bd. 41, 1907.
6. Jalan de la Croix: Die Entwicklung des Lungenepithels beim menschlichen Fötus. Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 22.
7. Ivy Mc Kenzie: Epithelmetaplasie bei Bronchopneumonie. Virch. Arch. Bd. 190, 1907.
8. Kawamura: Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. Virch. Arch. Bd. 203, 1911.
9. Lewin: Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste. Zeitschr. für Krebsforschung Bd. 6, H. 2, 1908.
10. Lubarsch: Arbeiten aus d. pathol.-anat. Abteilg d. Kgl. Hyg.-Inst. Posen. (Festschrift für Virchow. Wiesbaden 1901.)
11. — Einiges zur Metaplasiefrage. Verhandl. der Deutsch. pathol. Gesellsch. IV. Sitzg. Stuttgart 1906.
12. Ribbert: Geschwulstlehre. Bonn 1904.
13. Schridde: Die Entwicklungsgeschichte des menschl. Speiseröhrenepithels u. ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. Wiesbaden 1907.

14. Schridde: Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. VI. Heft d. Sammlg. anat. u. physiol. Vorträge u. Aufsätze von Gaupp u. Nagel. Jena 1909.
15. Siegert: Ueber primäre Geschwülste der unteren Luftwege. Virch. Arch. 129, 1892.
16. Weigert: Fragestellung. Gesellsch. deutsch. Naturf u. Aerzte. Verhandlungen. 1896.

Lebenslauf.

Ich, Karl Pfister, katholischer Religion, wurde am 29. Januar 1885 als ehelicher Sohn des Bankoberbeamten Karl Pfister in München geboren. Daselbst besuchte ich die Volksschule in der Luisenstraße und das Ludwigsgymnasium. Dieses verließ ich am 14. Juli 1905 mit dem Zeugnis der Reife.

Dann, vom 20. Oktober 1905 ab, oblag ich vollständig an der Universität meiner Vaterstadt dem Studium der Medizin, und zwar genoß ich Unterricht in den Vorlesungen, Kursen und Kliniken folgender Herren Professoren und DrDr.: Alzheimer, v. Angerer, v. Baeyer, Baisch, v. Bauer †, v. Bollinger †, Döderlein, Emmerich, Eversbusch †, Feßler, v. Goebel, v. Gruber, v. Hertwig, Klein, Kopp, Kraepelin, Krummacher, Lindemann, May, Mollier, v. Müller, L. und H. Neumayer, v. Notthafft, Posselt, Richter, Rieder, Roeßle, Röntgen, Rückert, Schmitt, Seitz, Stumpf, v. Tappeiner, Trumpp, v. Voit †, Wanner. Am 5. Mai 1909 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung und am 9. Mai 1911 mit der Zensur „gut" die ärztliche Prüfung.

Im unmittelbaren Anschluß daran betätigte ich mich als Medizinalpraktikant bis 15. Juli 1911 in der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing unter der Führung des Hofrates Dr. Brunner und vom 17. Juli 1911 bis 15. Mai 1912 unter der Leitung des Dr. P. Groll im Städtischen Krankenhause Weilheim. Am 23. Mai 1912 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Allen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich hier innigsten Dank aus.